

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Untersuchung zum Einfluß
der Antireflux-Operation nach Grégoir
auf den uretero-vesikalen Harntransport**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Helmut Wilhelm Weber
aus Bassenheim

Mainz, den 30. 6. 1973

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-

Universität Mainz

Untersuchung zum Einfluß der Antireflux-Operation

nach Grégoir auf den uretero-vesikalen Harntransport

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von

Helmut Wilhelm Weber

aus Bassenheim

Mainz, den 30.6.1973

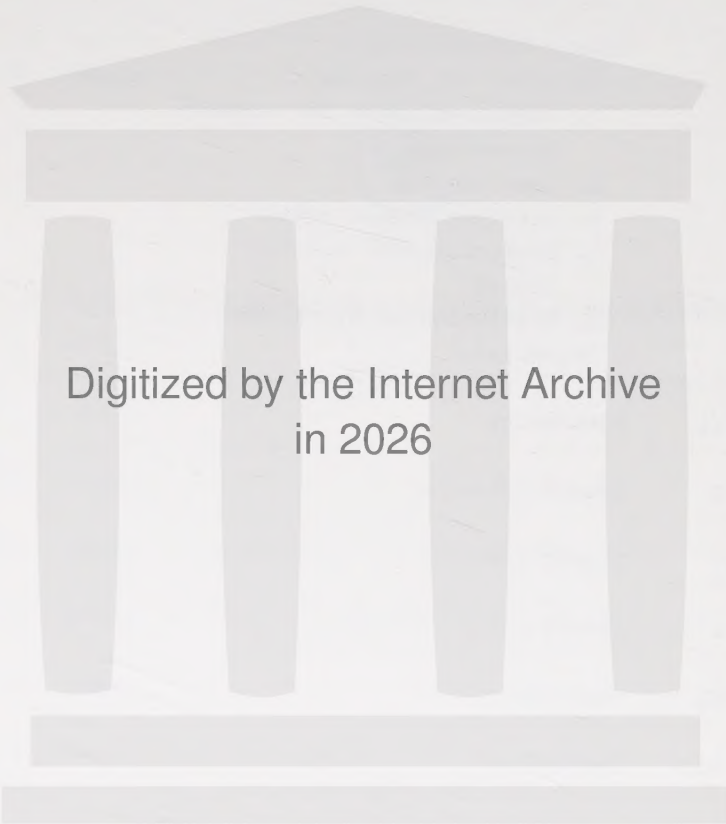
Fachbereichsdekan: Professor D.J. Fischer
Referent: Professor Dr. E. Straub
Korreferent: **Professor Dr. H. D. Wulff**



Meinen Eltern und meiner Verlobten Gisela Frießen
gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I	Einleitung und Literaturteil	Seite	1
II	Eigene Untersuchungen		
	A Material und Methode	Seite	12
	1. Voraussetzungen der eigenen Untersuchungen		
	2. Krankengut		
	3. Untersuchungsmethodik		
	4. Bestimmungsmethode von Inulin		
	5. Statistisches Verfahren		
	B Ergebnisse	Seite	23
III	Diskussion	Seite	31
IV	Zusammenfassung	Seite	36
V	Anhangstabelle	Seite	37
VI	Literaturverzeichnis	Seite	38
VII	Danksagung	Seite	40
VIII	Lebenslauf	Seite	41



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0011

I E I N L E I T U N G

Der vesiko-ureterale Reflux (VUR) ist eine Erscheinung, die erst vor relativ kurzer Zeit als pathologisch bzw. als eine funktionelle Störung erkannt wurde, die krankhafte Folgeerscheinungen auslösen und unterhalten kann.

Das Phänomen des VUR selbst ist zwar bereits 1897 von Young (20) beschrieben worden; Untersuchungen an Neugeborenen (Lich et al. (9)), an Kindern (Jones et al. (6) und Jannoccone et al. (5)) und an Erwachsenen (Leadbetter und Mitarb. (8) und Gibson (3)) haben jedoch erst in den letzten zwei Jahrzehnten erwiesen, daß der Wiedereintritt von Blasenurin in den oberen Harntrakt insbesondere für chronische Pyelonephritiden in vielen Fällen verantwortlich gemacht werden muß. Bei etwa zwei von drei kindlichen Patienten mit Infektion der Harnwege ist VUR nachweisbar, während VUR bei Gesunden kaum jemals auftritt.

Dem Hinweis darauf, daß manchmal VUR bei nicht harnwegsinfizierten (und dann meist sehr jungen) Kindern vorkomme, ist entgegenzuhalten, daß ja im allgemeinen nur bei Patienten mit rezidivierender Harnwegsinfektion nach einem Reflux gefahndet wird; nach einmal eingetretener Superinfektion unterhält aber VUR die Pyelonephritis, und die Sanierung unter konservativer Behandlung bleibt entweder aus oder ist nur von vorübergehender Dauer.

Allerdings wird gelegentlich im Säuglings- und frühen Kindesalter mit fehlerhafter Untersuchungstechnik tatsächlich auch bei urologisch Gesunden ein VUR gesehen; ganz allgemein ist die Neigung zu VUR umso größer, je jünger das Kind. Diese Beobachtung erklärt sich damit, daß die Wirksamkeit des normalen "Antirefluxmechanismus" von der Länge des intramuralen und intravesikal-submukösen Harnleiterabschnitts abhängt, wie neben anderen Middleton (14) und Mc. Govern et al. (12) gezeigt haben; dieses Uretersegment nimmt mit dem Alter aber physiologischerweise zu (sog. Maturation). So haben Baker und Mitarbeiter (1) die durchschnittliche Länge dieser Strecke beim Säugling mit 5 mm, beim Kleinkind mit 7-8 mm, beim Schulkind mit 12 mm und beim Erwachsenen mit 13 mm ermittelt.

Die offenbar entscheidende Bedeutung der Länge des intramuralen und intravesikal-submukösen Harnleiteranteils ergibt sich übrigens auch aus dem Erfolg der operativen Maßnahmen zur Beseitigung des VUR: Diese beruhen im Prinzip auf einer Verlängerung dieser Strecke durch geeignete plastische Eingriffe. Man stellt sich vor, daß die Erhöhung des Blaseninnendrucks, wie sie vor allem während der Miktion gegeben ist, Kompression und damit Verschuß des von kranial und lateral nach kaudal und medial innerhalb der Blasenwand und weiterhin zwischen Muskularis und Mukosa ziehenden distalen Ureters bewirkt.

Diese Betrachtungsweise, die den sog. Antirefluxmechanismus als einen rein mechanischen auffaßt, wird indessen den tatsächlichen Gegebenheiten nicht völlig gerecht.

In seinem intramuralen Anteil führt der Harnleiter nurmehr Längsmuskulatur, die von der sog. Waldeyer'schen Scheide umgeben ist. Die Waldeyer'sche Scheide beginnt wenige cm oberhalb der Harnblase, wo sie am Ureter fixiert ist, trennt sich von diesem jedoch in der Gegend vor der Eintrittspforte zum Hiatus uretericus. Der Scheidenboden setzt sich in die tiefe Schicht des Trigonum vesicae fort, während sich das Scheidendach in zwei Züge teilt: Die eine, mediale Komponente trifft sich mit der kollateralen unter Bildung des hinteren Walls des Trigonums (Plica ureterica); die andere, laterale Komponente umrundet kranial und schräg den intravesikalen Harnleiter und gelangt ebenfalls in die tiefe Schicht des Trigonums. Der Harnleiter ist also lediglich vor dem Eingang zur Harnblase fest in der Waldeyer'schen Scheide verankert, die ihrerseits die Verbindung mit der tiefen Schicht des Trigonum vesicae und damit der Blasenwandung aufrechterhält. Der Ureter vermag sich deshalb frei im Hiatus urtericus vor- und rückwärts zu bewegen. Man kann dies zystoskopisch beobachten: Bei jedem Harnefflux - nach erfolgter Ansammlung einiger ccm Urin im distalen Harnleiter und im Zusammenhang mit einer peristaltischen Welle - wird durch Kontraktion vornehmlich der erwähnten Längsmuskulatur das Urterostium nach oben und außen verlagert. Sofort anschließend kontrahiert sich jedoch die oberflächliche Trigonummuskulatur, deren laterale Partien an der Harnleiteröffnung selbst ansetzen, und zieht das Ureterostium, das nun wieder den Aspekt eines der Ureterachse folgenden Schlitzes bietet, neuerlich blasenhalswärts.

Bei der normalen Miktion wird das oberflächliche Blasendreieck in ähnlicher Weise aktiviert und gewährleistet unter Verlängerung des intramuralen Ureters und Verstärkung des Ostiumverschlusses einen wirksamen Schutz gegen Regurgitation von Urin.

Verschiedene pathologische Veränderungen können nun eine Insuffizienz des Harnleiterostiums herbeiführen. Bei "Unreife des Ventils", vor allem bei Schwäche der oberflächlichen Trigonummuskulatur, kommt das - zudem ausgeweitete - Ureterostium hoch und lateralisiert zu liegen, so daß gelegentlich, wenn Ureterostium und Hiatus uretericus dicht zusammenrücken, der intramurale Harnleiterabschnitt extrem kurz ist und das Bild des "Golflochs" entsteht. Häufiger noch ist von vorneherein der intramurale und intravesikal-submuköse Harnleiterabschnitt zu kurz bzw. zu "stumpfwinklig" mündend angelegt. ("Idiopathische Ostiuminsuffizienz" oder primärer Reflux)

Als sekundärer VUR kann die Störung des vesiko-ureteralen Ventilmechanismus bei

1. Obstruktion der unteren Harnwege, z.B. Blasenhalstenose oder Harnröhrenklappe;
2. neurologische Dysfunktion der Blase bezeichnet werden.

Gemeinsam ist diesen ätiologischen Untergruppen i.a. die Auswulzung bzw. Erweiterung des Hiatus uretericus infolge chronischer Überdehnung der Harnblase bzw. des Verlustes des trigonalen Muskeltonus. Durch Verbreiterung des vesikalen Durchtrittskanals verliert der Ureter gewissermaßen seinen Halt, und in fortgeschrittenen Fällen kann das Ureterostium, manchmal

gemeinsam mit einem Teil des lateralen oberflächlichen Trigonums, in den Hiatus uretericus auswandern ("Extravesikalisierung des Ureters").

Bei hypertrophierender entleerungsgestörter oder neuropathischer Blase geht die Trabekel-, evtl. Pseudodivertikelbildung mit Alterationen der normalen, vor VUR schützenden anatomischen Strukturen am vesiko-ureteralen Übergang einher.

Lebhaftes Interesse hat neuerdings das sog. paraurerale Divertikel gefunden. Aufgrund einer Strukturanomalie im Sinne einer kongenitalen Mißbildung vermag die ureterovesikale Verbindung bereits normalem Miktionsdruck nicht zu widerstehen. Am Endabschnitt des Harnleiters gewissermaßen vorbei und in den Hiatus uretericus als der naturgemäß schwächsten Stelle der Blasenwand hinein drängt sich unter Verkürzung der intramuralen Ureterportion eine Schleimhauttasche vor. Die fortgeschrittene Aufhebung des submukösen intravesikalen und vollends die Beseitigung des schrägen intramuralen Harnleitervorlaufs bedeuten Verlust des normalen "Antirefluxmechanismus".

Wird von einem wachsenden Divertikel selbst das Ureterostium "extravesikalisiert", kann von Uretermündungsdivertikel gesprochen werden; hier mündet der Harnleiter in die Tiefe der Aussackung; immer besteht ein VUR.

Bei Doppelnieren und Doppelureter mit getrennten Harnleitermündungen (Doppelostium) ist das kranial und lateral gelegene, gesetzmäßig zum unteren Nierenanteil

gehörige Ostium wegen der Kürze des intramuralen Harnleitersegments sowie wegen des Fehlens oder der anomalen Anlage der übrigen für den "Antireflux-mechanismus" bedeutsamen Strukturen häufig insuffizient.

Ein Ödem am uretero-vesikalen Übergang kann die Ventilfunktion in einem Maße beeinträchtigen, daß ein -reversibler- VUR resultiert. Das Ödem, vorwiegend zwischen Muskularis und Mukosa lokalisiert, ist zumeist entzündlich bedingt, und unter der erfolgreichen Bekämpfung der Harnwegsinfektion verschwindet der VUR, sofern noch keine schweren Alterationen vorliegen. Da VUR freilich seinerseits eine Infektion der Harnwege begünstigt, ist der Circulus vitiosus mit konservativen Mitteln oft nicht zu durchbrechen.

Der VUR behindert nämlich die stetige Eliminierung der deszendierend oder aszendierend eingedrungenen Erreger aus dem harnableitenden System. Infizierter Urin gelangt -sozusagen nach "Bebrütung" in der Blase- ständig in den Harnleiter und evtl. bis in das Nierenhohlssystem ("Pendelurin"), oder aber die hämatogen eingewanderten Bakterien verbleiben, insbesondere bei zusätzlicher Ureterdilatation, von vorneherein in den oberen Harnwegen. Dadurch werden die rezidivierenden "akuten" pyelonephritischen Attacken hervorgerufen, die für die kindlichen, fast ausschließlich durch angeborene Harnabflußstörungen bedingten Harnwegsinfektionen so typisch sind.

Als Früh- und Leitsymptom hat das Auftreten rezidivierender, zunächst meist unklarer Fieberschübe überraschende diagnostische Bedeutung und gibt oft den einzigen

klinischen Hinweis auf eine urologische Erkrankung. Dem VUR kommt dabei keine spezifische Symptomatik zu. Der VUR wird vielmehr im Rahmen der routinemäßigen Abklärung einer Harnwegsinfektion diagnostiziert, da die Einbringung von Kontrastmittel in die Blase auf retrogradem Wege mittels Blasenkatheeters und die Kontrolle unter dem Röntgenschirm vor und unter der Miktion die i.v.-Urographie hier unabdingbar ergänzen muß (Zystographie).

Konsequentes Vorgehen vorausgesetzt, führt also eine Harnuntersuchung, die bei jedem fieberhaften Zustand, aber auch bei unbestimmten Krankheitszeichen wie Appetitlosigkeit, Verdauungsbeschwerden, Brechneigung, schlechtem Gedeihen, Blässe und Turgorverarmung der Haut, psychischer Verstimmung und rascher Ermüdbarkeit angezeigt ist, zwangsläufig zur Entdeckung eines VUR.

Die Richtigkeit der Vorstellungen zum Zusammenhang zwischen VUR und Harnwegsinfektion findet eine Bestätigung in der Erfahrung, daß letztere -sofern nicht anderweitige, insbesondere obstruktive Veränderungen des Harntraktes bestehen oder die Pyelonephritis weit fortgeschritten ist und sich gewissermaßen verselbständigt hat - fast stets nach der erfolgreichen operativen Korrektur ausheilt.

Die Tatsache des gelegentlichen Mißerfolgs bei verspätetem chirurgischem Eingriff berührt nun ein viel-diskutiertes Problem.

Immer wieder wird der Standpunkt vertreten, daß sich der Reflux mit zunehmendem Alter oft zurückbildet, und daß diese "Selbstheilung" abgewartet werden sollte. Tatsächlich ist VUR im Kindesalter weit häufiger als im Erwachsenenalter; infolge Maturation (s.o.) verschwindet er demnach keineswegs selten spontan. Die erwähnte Argumentation läßt jedoch außer Betracht, daß bis dahin meist bereits schwere morphologische Schäden an Harntrakt und Niere vorliegen und die Chronizität der Pyelonephritis endgültig geworden ist. Diese chronischen Pyelonephritiden werden dann auch ohne VUR unterhalten und sind irreversibel bzw. quoad sanationem unbeeinflußbar geworden und mit konservativen Mitteln allenfalls hintanzuhalten.

Aus all diesem leitet sich die Forderung her, VUR so frühzeitig wie möglich zu diagnostizieren und operativ anzugehen, sofern die Kriterien der Indikation zur "Antirefluxplastik" gegeben sind. Als solche gelten (19):

1. Therapieresistente rezidivierende Harnwegsinfekte - unabhängig davon, ob es sich um VUR bereits bei niedrigem Blasendruck oder um einen "high-pressure-Reflex" (nur unter der Miktion) handelt;
2. röntgenologisch manifeste pyelonephritische Destruktionen des Nierenparenchyms - unabhängig davon, ob ein "low-pressure-" oder ein "high-pressure-Reflex" vorliegt;
3. primäre anatomische Defekte des Ostiums (z.B. zystoskopisch erkanntes "Golfloccn-Ostium");
4. jeder "low-pressure-Reflux", selbst wenn ein Infekt (derzeit?) nicht nachweisbar ist.

Bei VUR und röntgenologisch manifester Pyelonephritis, speziell bei "kleiner Niere", stellt sich oft die Frage: Ist es aufgrund von VUR als der initialen Störung ("idiopathische Ostiuminsuffizienz") zur chronischen Pyelonephritis mit Schrumpfnierenbildung gekommen oder ist eine primär hypoplastische Niere mit VUR kombiniert, evtl. in dem Sinne, daß dieses per se zur Superinfektion disponierte Organ eine entzündliche Alteration des uretero-vesikalen Übergangs bedingt? (Eine zystoskopische Differenzierung ist keineswegs sicher möglich!) -Nicht von der Hand zu weisen ist, daß eine "Minderwertigkeit" sowohl von Nierenanlage als auch von "Antireflux-mechanismus" als koordinierte Störungen betrachtet werden können. Übrigens bringt die histologische Untersuchung der "kleinen" Niere nicht die zweifelsfreie Entscheidung zwischen primär hypoplastischer und (sekundär) atrophierter Niere, u.a. deshalb, weil offenbar ein frühzeitig aufgetretener VUR insbesondere bei Superinfektion die normale Ausreifung renaler Strukturen vermindert und so das histologische Bild einer renalen Hypoplasie hervorruft. - Das röntgenologische Zeichen der grobhöckrigen Nierenkontur bei pyelonephritischer Schrumpfniere (versus glatter Oberfläche bei primär hypoplastischer Niere) läßt ebenfalls oftmals im Stich.

Zur Beseitigung des VUR stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, denen allen das Prinzip gemeinsam ist, den zwischen Muskularis und Mukosa verlaufenden Anteil des distalen Harnleiters zu verlängern (s.o.). Am gebräuchlichsten sind:

- 1.) die Ureterocystoneostomie nach Politano-Leadbetter (8) bzw. Paquin (15)
- 2.) die Grégoir'sche Operation (4), (mit Belassung des ursprünglichen Ostiums), die gegenüber den anderen Techniken folgende Vorteile hat (10):
 - a) Die Blase braucht nicht eröffnet zu werden.
 - b) Das Operationsgebiet ist sehr übersichtlich, sodass man leichter Spannungen und Knickungen des Ureters verhindern kann.
 - c) Man benötigt keine Splints zur Senkung des Ureters.
 - d) Die Patienten sind weniger belastet.
 - e) In ihrer Erfolgssicherheit ist die Methode unerreicht.

Zur Grégoir'schen Operationsmethode (19):

Als Zugang wird ein Suprainguinalschnitt benutzt, wobei die epigastrischen Gefäße (und bei Mädchen das Ligamentum rotundum) durchtrennt und unterbunden werden. Der Samenstrang wird bei Knaben sorgfältig geschont. Nach Abschieben des Peritonealsacks und der Blase nach medial wird der praevesikale Harnleiter auf eine Strecke von 5 cm freipräpariert. Dabei wird die Corda umbilicalis lateralis ebenfalls unterbunden und durchtrennt. Besonderer Wert ist auf Blutstillung bei der Präparation des iuxta-vesikalen Harnleiterabschnitts zu legen. Während des Auffüllens der Blase mit 40 - 100 ml steriler

isotoner Kochsalzlösung werden das paravesikale Fettgewebe und der Peritonealüberzug stumpf von der Blase geschoben. Die notwendige Länge des zu bildenden Tunnels (submukös) wird in Abhängigkeit von der Harnleiterdicke (bei dilatierten Harnleitern 1 : 5, bei normalen etwa 1 : 2,5) bestimmt und am vorgesehenen proximalen Ende des Tunnels die Blase mit zwei seitlichen Haltefäden durch die Muskularis gefaßt. Der Verlauf des Tunnels liegt in der Verlängerung der Interureterenleiste bei der nach medial abgeschobenen Blase senkrecht zum Operationstisch, sodaß am Ende der Operation, wenn die Blase zurückfällt, die Harnleitereinmündungsstelle in die Blasenwand gegenüber dem ursprünglichen Zustand nach kranial und lateral verlagert ist. Nach Straffung der Haltefäden wird die Blasenmuskulatur in Richtung auf die Harnleitereinmündungsstelle mit der Schere oder dem Messer bis auf die bläulich durchschimmernde Mukosa gespalten. Wenn auch der Harnleiter an der Einmündungsstelle aus der Blasenmuskulatur befreit ist, wird er nach Entleerung der Blase in den entstandenen Spalt eingebettet, und die Muskulatur über ihm mit 4-6 atraumatischen Chromcatgut-Einzelnähten 000 oder 0000, abhängig von der Dicke der Blasenwand, wieder verschlossen. Etwaige Verletzungen der Mukosa, die selten sind, werden mit atraumatischer Catgutnaht 00000 versorgt. Ins paravesikale Wundbett wird eine Redon- oder eine einfache Polyvinyl-Drainage eingelegt und die Bauchwand schichtweise verschlossen. Doppelureteren lassen sich ohne weiteres in den gemeinsamen Tunnel legen; dabei ist eine Trennung der beiden Ureteren nicht notwendig.

II EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Material und Methode

1) Voraussetzungen der eigenen Untersuchungsmethode

Verschiedentlich wird gegen die Grégoir'sche Operationsmethode (s.o.) der Einwand vorgebracht, daß unmittelbar bzw. kurzfristig nach dem Eingriff eine obstruktive Harnaflusstörung durch Einengung des Ureterlumens im Operationsbereich auftrete. Röntgenkontrollen am 10. postoperativen Tag, die bei etwa 250 Patienten durchgeführt wurden, sprechen jedenfalls hinsichtlich unseres Krankengutes gegen eine erhebliche Stenosierung. Da aber die Beurteilung von Röntgenbildern subjektiven Kriterien unterliegt, wird mit dieser Arbeit versucht, durch eine eher objektive Methode vergleichend den Harntransport prä- und postoperativ zu prüfen.

Dem Verfahren liegen folgende Überlegungen zugrunde: Bekanntlich sind direkte Clearance-Methoden mit exogen zugeführten Testsubstanzen bei mechanischen bzw. obstruktiven Harntransportstörungen nicht anwendbar, da sie falsch reduzierte Meßwerte liefern. Dies erklärt sich dadurch, daß in der Clearance-Formel

$$C = \frac{U \cdot V}{P}$$

U = Konzentration der Testsubstanz im Urin (mg/100 ml)
P = Konzentration der Testsubstanz im Plasma (mg/100 ml)
V = Urinvolumen

der Parameter V auf die Zeiteinheit (Minute) bezogen wird und die innerhalb einer bestimmten Frist über die Niere aus dem Extrazellularraum eliminierte Testsubstanzmenge zwar in die oberen Harnwege eingeschleust, dort aber retiniert wird und zwar desto mehr, je ausgeprägter die Harnstase, richtiger: Die Ektasie vor einem obstruktiven Hindernis ist. Die Testsubstanz tritt verzögert in den Blasenharn über und kann dort zeitlich nicht entsprechend der renalen Elimination erfaßt werden. Erst dann erscheint in der Flase innerhalb eines bestimmten Zeitabschnitts dieselbe Menge von Testsubstanz wie gleichzeitig aus dem Extrazellularraum extrahiert wird, wenn nach sehr langen Perioden ein Gleichgewichtszustand (steady-state) erreicht ist derart, daß die Phase bereits abgeschlossen ist, in welcher eine allmähliche Verdünnung der aus der Niere abgesonderten Lösung von Testsubstanz im Harn durch Vermischung mit dem vorgegebenen, je nach Grad der Stauung vermehrten Harnvolumen ante obstructionem, statthat, und daß dann der das mechanische Hindernis passierende Harnstrom dieselbe Konzentration aufweist wie der aus den Sammelrohren entlassene Urin (was im Idealfall, der im übrigen nur durch Einstellung auch eines konstanten Plasmaspiegels der Testsubstanz mittels extrem langdauernder i.v.-Infusion erzielt werden könnte, die Messung unverfälschter Clearance-Werte zulassen würde).

Bei der Anwendung der Einzelinjektionstechnik (17) (mit fallendem Plasmaspiegel und somit fallendem Nierenurinspiegel), also bei nie für einen Zeitabschnitt eintretendem idealen Konzentrationsausgleich zwischen Nierenurin und gestautem (inhomogenem !) Urin, wirkt sich der "Retentionseffekt" naturgemäß besonders stark aus.

Der Vergleich zwischen der aus dem Extrazellularräum entfernten und der in der Blase nachweisbaren Menge an Testsubstanz muß mit geringen zeitlichem Abstand der Bestimmungsperiode vom Zeitpunkt der Testsubstanz-Einzelinjektion vorgenommen werden, da der sich asymptotisch dem Nullwert nähernde Testsubstanzspiegel im Extrazellularräum und damit im Plasma nur im Anfang so steil abfällt, daß die Differenz zwischen Beginn und Ende einer Meßperiode im Verhältnis zur Fensterbreite der chemischen Bestimmungsmethode hinreichend groß ist. Andererseits darf nicht unmittelbar nach der i.v.-Applikation der Testsubstanz untersucht werden: Der Vorgang des initial erheblichen Abstroms von Testsubstanz aus der Blutbahn in den Extravasalraum, der naturgemäß von der renalen Elimination quantitativ durch Bestimmung und Bewertung des Plasmaspiegels allein nicht unterschieden werden kann, muß bis zu einem gewissen Ausgleich abgewartet werden. (Mertz (13), Richards und Mitarb. (16), Malvin und Mitarb. (11)). Aus obigen Überlegungen geht hervor, daß bei operativ gesetzter distal-ureteraler Harnwegsobstruktion im Vergleich mit der präoperativen Phase der "Quotient"

Menge der im Blasenlumen bestimmten Testsubstanz
Menge der aus dem Extrazellularraum entfernten Test-
substanz

, bezogen auf einen bestimmten Zeitabschnitt, abfallen muß.

Stellt man jetzt eine rechnerische Relation zwischen dem Meßergebnis ("Quotient") a) ante und b) post op. her, so erhält man eine "Differenz_o", die zu der durch den Eingriff bewirkten Veränderung hinsichtlich des Harntransportes aus den oberen Harnwegen in die Blase in quantitativer Beziehung steht (jedoch mit dem "absoluten" Grad der eventuellen obstruktiv bedingten Harnstase in irgendeinem Zeitpunkt nichts zu tun hat (s.u.)).

Wird der nach dem Eingriff ermittelte "Quotient" von dem "Quotienten", der vor operativer Behandlung erhalten wurde, subtrahiert (= "Differenz_o"; s.c.), so ergibt sich bei verminderter Harnabflußminderung eine positive Ziffer, bei gebessertem Harnabfluß eine negative Ziffer.

Nun führt der "Quotient" im Nenner die Meßgröße: "Menge der aus dem Extrazellularraum entfernten Testsubstanz". Diese errechnet sich aus der Differenz der beiden Produkte aus a) Volumen des Extrazellularraums in den beiden die Meßperiode begrenzenden Zeitpunkten b) Testsubstanzkonzentration. Wenn davon ausgegangen wird, daß sich die Größe des Extrazellular-

raums im Zeitraum zwischen den zu vergleichenden Messungen (ante/ post op.) nicht wesentlich verändert, kann auf die Bestimmung des aktuellen Extrazellulär Volumens verzichtet werden, sofern nur die Richtung der "Freiheit" des Harnabflusses festgestellt werden soll (positive versus negative Ziffer für die "Differenz_o"). Die Ziffer ist zwischen Probanden mit unterschiedlichen Extrazellulär Volumen vergleichbar auch ohne Kenntnis des letzteren, da die absolute Größe der "Differenz_o"

unabhängig ist vom Extrazellulär Volumen: Da die Konzentration durch entsprechende Dosierung im Extrazellulär Raum bei den einzelnen Versuchspersonen annähernd gleich ist, wird über die Niere eine absolute Testsubstanzmenge eliminiert, die etwa proportional dem Extrazellulär Volumen ist. Ebenfalls proportional dem Extrazellulär Volumen verhält sich ungefähr aber auch das Harnvolumen. In der nachfolgenden Formel ist demnach die Maßzahl des Extrazellulär Volumens sowohl aus dem Zähler als auch aus dem Nenner beider Quotienten zu eliminieren, und es gilt:

$$\underline{\text{"Differenz"}_o}: \left(\frac{U \times V}{P_1 - P_2} \right) \text{ Präop.} - \left(\frac{U \times V}{P_1 - P_2} \right) \text{ Postop.}$$

- P_1 : Konzentration der Testsubstanz im Plasma
im Beginn der Meßperiode (mg/100 ml)
- P_2 : Konzentration der Testsubstanz im Plasma
am Ende der Meßperiode (mg/100 ml)
- U : Konzentration der Testsubstanz im Sammel-
urin (mg/100 ml)
- V : Urinvolumen gesammelt während der Meß-
periode (ml)

(Eine eventuelle Unterschiedlichkeit der eliminatorischen Nierenleistung ist freilich nicht berücksichtigt und bezüglich ihres - vermutlich geringen - Einflusses vorerst nicht quantifizierbar)

Die mathematische Herleitung der Formel für die Errechnung der "Differenz₀" impliziert, daß diese Ziffer eine operativ bedingte Alteration des Urintransportes (im positiven oder negativen Sinne) für das marnableitende System schlechthin und nicht nur für die operativ angegangene Seite anzeigt; i.a. ist allerdings zu unterstellen, daß die mehr oder weniger funktionstüchtigen kontralateralen oberen Harnwege zwischen der Erst- und Kontrolluntersuchung keiner wesentlichen Veränderung unterliegen.

Die im Grund willkürlich getroffene Wahl der Zeitpunkte, die die einzelne Meßperiode zur Feststellung des "Quotienten" begrenzen, verbietet einen Rückschluß auf das Verteilungsvolumen für die Testsubstanz oberhalb der evtl. vorhandenen Obstruktion. Im Hinblick auf den in seiner Dynamik und damit in seiner Relevanz für den "Quotienten" völlig unübersichtlichen Vorgang der Durchmischung

von Testsubstanz-enthaltendem und vorgegebenen, "chronisch" in den oberen Harnweg rückgestautem nativem Urin ist bei der Erst- und Kontrolluntersuchung Konstanz und Identität des Diuresegrads anzustreben, um nicht wegen Unvergleichbarkeit der Resultate die Aussagekraft der "Differenz_o" einzuschränken. Der quantitative Einfluß der pro Zeiteinheit transportierten Harnmenge auf "Quotient" und damit "Differenz_o" bedarf noch der Aufklärung, dürfte allerdings nicht bedeutend sein.

Vorerst unentschieden muß bleiben, wie die "Differenz_o" bei einer operativ bedingten einseitigen Änderung des Urinflusses durch das Vorhandensein oder das Fehlen einer kontralateralen Niere vergleichsweise modifiziert wird, und in welchem Maße nicht nur die absoluten, sondern auch die relativen Nierenleistungen (rechts versus links) in die Berechnung eingehen. Die naheliegende Vermutung, bei Einnierigkeit ergebe sich eine höhere "Differenz_o" bei einer bestimmten operativ bedingten Erleichterung oder Erschwerung der Harnpassage, braucht nicht unbedingt zuzutreffen: Bei Solitärnieren mag zwar der i.a. relativ beschleunigte Harnfluß die stärkere Ektasie bewirken, doch könnten sich die relativ vermehrte Ausweitung des "Verdünnungsraums" und damit des Testsubstanz-reduzierenden Flüssigkeitsvolumens einerseits und die erhöhte Diurese andererseits im Meßergebnis mehr oder weniger ausgleichen, und zwar durch gesteigerte Turbulenz und raschere "Verdünnung" der Testsubstanz ante obstructionem (wie oben erwähnt, nähern sich a) die aus dem Extrazellularraum entnommenen und b) die im Blasenurin erscheinenden Testsub-

stanzmengen erst mit zunehmend gleichmäßiger Verteilung der Testsubstanz im Ureterurin einander an; darauf aber, daß dieser Vorgang des Konzentrationsausgleichs im Beginn der einzelnen Meßperiode noch nicht abgeschlossen ist, beruht das Prinzip des hier verwendeten Test).

Die "Differenz₀" stellt also einen Wert dar, der qualitativ die Richtung einer Veränderung (positive oder negative Ziffer, d.h. Verschlechterung oder Verbesserung des Harntransports) und quantitativ deren relatives (!) Ausmaß anzeigt, wobei die absolute Größe der "Differenz₀" nur bei definierten Versuchsbedingungen aufschlußreiche bzw. anschauliche Information liefert.

2.) Krankengut

Untersucht wurden vor und nach Grégoir'scher Anti-refluxoperation 18 Patienten (13 Mädchen und 5 Knaben). Das jüngste Kind war zum Zeitpunkt des Eingriffs 3 Jahre und ein Monat alt, das älteste 11 Jahre und 2 Monate; das Durchschnittsalter lag bei 5 Jahren und 1 Monat.

Von den Patienten wiesen 10 eine einseitige primäre Ostiuminsuffizienz mit vesiko-ureteralem Reflux auf, während diese bei 8 Patienten doppelseitig vorlag. Bei 2 der Patienten hatte die Harnwegsinfektion ante op. nicht befriedigend unter Kontrolle gebracht werden können; alle wurden wegen vorbestehender Pyelonephritis antibiotisch behandelt.

Die Operation war in allen Fällen erfolgreich nach röntgenologischen Kriterien (Zystographisch postop. Refluxfreiheit und i.v.-urographisch freier Harntransport). Die Harnwegsinfektion war nach spätestens 6 Monaten durchweg ausgeheilt.

b.) Untersuchungsmethodik

Jeues der Kinder wurde 1-2 Tage vor dem Eingriff, 8-11 Tage post op. und 3 Monate post op. untersucht.

Eine ausreichende und damit möglichst einseitliche Hydratation und damit Diuresis wurde angestrebt, indem die Patienten 60 min., 30 min. und 15 min. vor der Testsubstanzinjektion mindestens 10 ml Trinkflüssigkeit pro kg Körpergewicht erhielten (Tee). Spätestens 30 min. vor der Testsubstanzinjektion legten sich die Patienten nieder. Vor Beginn der Injektion wurde ein Ballonkatheder eingelegt.

Die Venenpunktion erfolgte mit einer "Braunüle" 1,0 oder 0,5 und nach Entnahme einer Blutprobe von etwa 2 ml (sog. Leerprobe) wurde Inulin injiziert. Die Inulin-Dosierung betrug 20 mg/kg Körpergewicht. Die Injektion erfolgte möglichst gleichmäßig innerhalb von genau 3 min. Exakt 10 min und 20 min post injectionem wurden jeweils 2 ml Blut entnommen, wonach die "Braunüle" wieder mit einem Mandrin verschlossen wurde.

Die Harnsammelperiode lag zwischen der 12. min und der 22. min nach Beendigung der Injektion. Zum Abschluß der Harnsammelperiode - beginnend 30 sec vor dem Ende- wurde die Harnblase mit 50 ml Luft gespült.

4.) Bestimmungsmethode von Inulin

Die quantitative Bestimmung von Inulin in Blutserum und Harn erfolgte in Anlehnung an die Methoden von Smith (18) und Fürst und Mitarb. (2)

Zunächst werden Serum und Urin enteiweißt, wobei der Urin i.a. zuvor mit Aqua dest. verdünnt werden muß (1:20 bzw 1:50). Die Enteiweißung geschieht folgendermaßen:

200 μ l Aqua dest., 100 μ l 0,1 n Zinksulfatlösung und 100 μ l 0,5 n NaOH werden in ein Mikroreaktionsgefäß pipettiert und 1.min gerüttelt. In diese Mischung werden 50 μ l Serum bzw. Urin (ozw. verdünnter Urin) eingebracht und nach 1.min Rütteln wird mit 2000 U/min 2 min zentrifugiert. Dadurch schlägt sich das Eiweiß am Boden des Reaktionsgefäßes nieder. Vom Überstand pipettiert man 50 μ l in ein anderes Mikroreaktionsgefäß, das 500 μ l eiskaltes Anthronreagens enthält (Anthrone-Ansatz: 125 ml konz. Schwefelsäure (D= 1,84) werden vorsichtig unter Rühren und Kühlung mit 50 ml Aqua dest. verdünnt; in 100 ml dieser verdünnten Säure werden 200 mg Anthron gelöst; diese Lösung ist im Kühlschrank 1. Woche haltbar.).

Nach Rütteln (30 sec) wird der Ansatz 2 min zentrifugiert und anschließend für genau 10 min auf 56° C erwärmt, danach bis zur Messung, die innerhalb der folgenden 30 min erfolgt, im Kühlschrank (oder Eisbad) rasch abgekühlt. Die Messung erfolgt flammenphotometrisch mit dem Eppendorf-Photometer unter Verwendung des Filters Hg 578 (multipliziert man die Extinktion mit dem Faktor 1,89, so erhält man die Konzentration in mg/ 100ml).

5.) Statistisches Verfahren

Zur Auswertung wird der Friedmann-Test (7) verwendet, da es sich um verbundene Stichproben handelt. Beim Friedmann-Test werden pro Person den beobachteten Werten der Größe entsprechend Rangzahlen zugeordnet. Unter H_0 (Null-Hypothese) ist die Prüfgröße

$$V = \frac{12}{r \cdot k \cdot (k+1)} \cdot \sum_{j=1}^k R_j^2 - 3r \cdot (k-1) \quad X^2_{(k-1)}$$

k = Anzahl der Meßpunkte pro Person

r = Anzahl der Personen

annähernd Chi - Quadrat verteilt mit $k-1$ Freiheitsgraden. Übersteigt der Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% tabellierten Grenzwert, gilt der Unterschied als auffällig, erreicht oder übersteigt er den 1%-Grenzwert, gilt er als signifikant. Ist er kleiner als der 5%-Grenzwert, so läßt sich anhand des Beobachtungsumfanges kein Unterschied im statistischen Sinne nachweisen.

B) ERGEBNISSE

Die Patienten werden in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Gruppe: Patienten mit VUR infolge einseitiger
primärer Ostiuminsuffizienz

Tab. I:

Pat. Nr.	1.Messung		2.Messung		3.Messung	
	$\frac{UxV}{\Delta P}$	Rang	$\frac{UxV}{\Delta P}$	Rang	$\frac{UxV}{\Delta P}$	Rang
1	12,65	3	4,56	1	11,50	2
2	17,75	3	6,85	2	6,29	1
3	2,00	2	0,86	1	8,10	3
4	15,50	3	4,40	2	2,70	1
5	1,42	2	0,86	1	2,10	3
6	6,59	3	2,98	1,5	2,85	1,5
7	8,78	3	1,35	1	4,67	2
8	3,00	2	9,75	3	0,33	1
9	24,10	3	1,62	1,5	1,50	1,5
10	4,86	3	4,08	2	0,39	1
	96,65	27	37,31	16	40,43	17

Dabei bedeutet $U \times V$ die absolute Menge Testsubstanz, die während der Sammelperiode im Urin ausgeschieden wird (U = Konzentration der Testsubstanz im Urin in mg/100 ml; V = Urinvolumen in ml)

ΔP bedeutet die Differenz zwischen den beiden Plasmakonzentrationen der Testsubstanz am Beginn und am Ende einer Meßperiode.

Rang 1 bezeichnet die kleinste, Rang 2 die mittlere und Rang 3 die größte Zahl beim Vergleich der 3 Messungen an einem bestimmten Patienten.

2. Gruppe: Patienten mit VUR infolge beidseitiger primärer Ostiuminsuffizienz

Tab. II:

Pat. Nr.	1.Messung		2.Messung		3.Messung	
	$\frac{U \times V}{\Delta P}$	Rang	$\frac{U \times V}{\Delta P}$	Rang	$\frac{U \times V}{\Delta P}$	Rang
11	51,80	3	7,89	1	16,40	2
12	1,26	1	2,78	2,5	2,79	2,5
13	2,58	2	0,46	1	5,58	3
14	6,39	3	5,56	2	2,90	1
15	3,78	1	11,30	2	19,15	3
16	2,89	1	17,65	3	5,65	2
17	21,40	3	1,28	1	12,35	2
18	3,40	3	1,67	1	2,23	2
	93,50	17	48,59	13,5	67,05	17,5

Die Symbole entsprechen denen der Tab. I

In den Tabellen I und II wird zwischen 1., 2. und 3. Messung unterschieden. Wie in der Einleitung erwähnt, fand die 1. Messung ante op., die zweite 8-11 Tage post op. und die dritte 3 Monate post op. statt. Für die Gruppe 1 beträgt der berechnete Prüfwert im Friedmann-Test 7,4 und übersteigt den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% tabellierten Testwert von 6,2, sodaß der beobachtete Unterschied als statistisch auffällig beurteilt werden kann, d.h., nach der Operation kommt es zu einer kleineren Ausscheidung der Testsubstanz im Harn.

Bei Gruppe 2 ist der berechnete Testwert 1,2 und anhand des Beobachtungsumfangs lassen sich keine mehr als rein zufälligen Unterschiede zu den 3 Messzeiten nachweisen.

Der gleiche Befund spiegelt sich auch in der "Differenz₀" 1./3. Messung, wie die Tabelle III und IV zeigen:

Tab. III: "Differenz₀" der Gruppe 1 (einseitiger VUR)

Pat. Nr.	" <u>Differenz₀</u> " 1./2.Messung	" <u>Differenz₀</u> " 1./3.Messung
1	8,09	1,15
2	10,90	11,46
3	1,14	-6,10
4	11,10	12,80
5	0,55	-0,69
6	5,51	3,74
7	7,-3	4,11
8	-6,75	2,67
9	-2,48	22,60
10	0,78	4,47

Tab. IV: "Differenz_o" der Gruppe 2 (beidseitiger VUR)

Pat. Nr.	"Differenz _o " 1./2.Messung	"Differenz _o " 1./3.Messung
11	43,91	35,40
12	-1,52	-1,53
13	2,12	-3,00
14	0,63	3,49
15	-7,52	-15,37
16	-14,76	-2,76
17	20,12	9,05
18	1,73	1,17

Um eine manifeste operationsbedingte Veränderung des Urintransports festzustellen, betrachtet man die Differenz 1./3. Messung:

Dabei zeigt sich in Tab. III für Gruppe 1, daß das Ergebnis zweimal negativ und achtmal positiv ist und für Gruppe 2 in Tab. IV gleichläufig negative wie positive Differenzen.

Tab. V: Im Urin ausgeschiedene Testsubstanzmenge
 $U \times V$ (siehe Anhangstabelle) (U = Konzen-
 tration der Testsubstanz im Urin in
 mg/100 ml, V = Urinvolumen) in Rangzahlen
 pro Patient.

Gruppe 1: (einseitiger VUR)

Pat. Nr.	ante op.	8-11 Tage post op.	3 Mon. post op.
1	2	1	3
2	1	2	3
3	2	1	3
4	3	2	1
5	2	1	3
6	3	1	2
7	2	1	3
8	2	3	1
9	3	2	1
10	3	2	1
	23	16	21

Anm: 1 = geringste absolute Ausscheidung

2 = mittlere absolute Ausscheidung

3 = größte absolute Ausscheidung

eines bestimmten Patienten

Tab. VI: Darstellung der im Urin ausgeschiedenen
 Testsubstanzmenge $U \times V$ (U = Konzentra-
 tion der Testsubstanz im Urin in
 mg/100 ml, V = Urinvolumen in ml) in
Kaggszahlen pro Patient.

Gruppe 2: (beidseitiger VJR)

Pat. Nr.	ante op.	8-11 Tage post op.	3 Mon. post op.
11	3	1	2
12	1	2	3
13	2	1	3
14	3	2	1
15	1	3	2
16	1	2	3
17	3	1	2
18	3	2	1

Anm: 1 = geringste absolute Ausscheidung

2 = mittlere absolute Ausscheidung

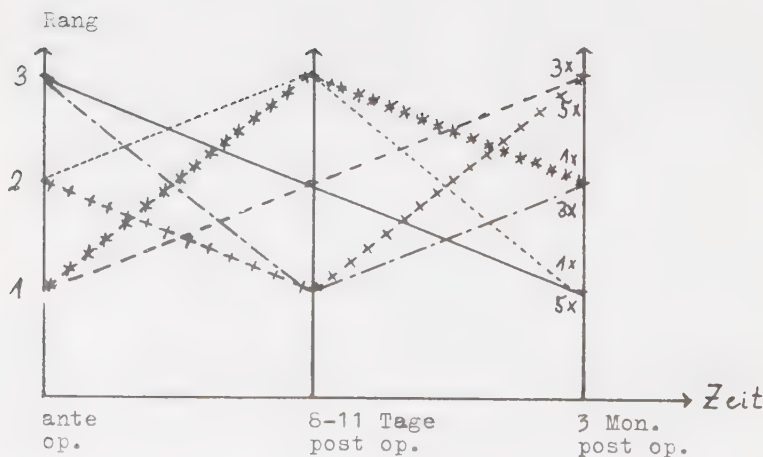
3 = größte absolute Ausscheidung

eines bestimmten Patienten

Vergleicht man nun die Rangzahlen in Tabelle I mit denen Tabelle V ("Quotient" versus im Urin ausgeschiedene Testsubstanzmenge), so ergibt sich hinsichtlich der Rangzahlen bis auf Patient 2 eine Gemeinsamkeit in den verschiedenen Meßzeitpunkten. Bei diesem Vergleich der Tabellen I und V sind nur die Patienten der Gruppe 1, also diejenigen mit einseitiger Ostiuminsuffizienz mit VUR berücksichtigt.

Ein analoges Ergebnis erhält man auch im Vergleich von Tab. II und VI, in denen die Versuchspersonen mit beidseitiger Ostiuminsuffizienz mit VUR aufgeführt sind.

Diagramm I zeigt nun die verschiedenen Verlaufsformen der Ausscheidung der Testsubstanz im Urin bei den einzelnen Versuchspersonen. Dabei sind beide Gruppen (einseitiger und doppelseitiger VUR) zusammengefaßt, da hier nicht der Unterschied zwischen den beiden Gruppen dargestellt werden soll, sondern vielmehr die Unterschiedlichkeit des Verlaufs. Als Parameter sind nicht die absoluten Ausscheidungen, sondern der Übersichtlichkeit wegen die Rangzahlen verwendet. Dabei bedeutet die Rangzahl 1 die kleinste, Rangzahl 2 die mittlere und Rangzahl 3 die größte absolut ausgeschiedene Testsubstanzmenge.



Eine durchweg aufsteigende Tendenz ist bei 3 Personen, eine durchweg absteigende bei 5 Personen zu erkennen. Eine zunächst absteigende und dann aufsteigende Tendenz zeigen 8 Personen, während das umgekehrte Verhalten, d.h. erst Anstieg und dann Abfall, bei 2 Personen vorliegt.

III DISKUSSION

Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

- a) Patienten mit einseitigem VUR und
- b) Patienten mit beidseitigem VUR.

Zunächst soll die erste Gruppe diskutiert werden (einseitige primäre Ostiuminsuffizienz mit VUR).

Betrachtet man die Tabelle I, so zeigt sich, dass die Summe der "Quotienten" und deren Rangzahlen bei der 1. Messung (ante op.) grösser ist als die Summe der "Quotienten" und Rangzahlen bei der 2. Messung (8-11 Tage post op.) und bei der 3. Messung (3 Monate post op.). Eine solche Addition ohne Bestimmung des Extrazellulärvolumens ist erlaubt, da erstens davon ausgegangen werden kann, dass sich die im Einzelfall und damit summativ die Grösse des Extrazellulär-raums im Zeitraum zwischen

den zu vergleichenden Messungen (ante/post op.) nicht wesentlich verändert, da zweitens die Konzentration der Testsubstanz im Extrazellularraum durch entsprechende Dosierung bei den einzelnen Versuchspersonen annähernd gleich ist, und da drittens die absolute Testsubstanzmenge, die über die Nieren eliminiert wird, ebenso wie das Harnvolumen proportional dem Extrazellulärvolumen ist.

$\frac{U \times V}{\Delta \cdot P}$ ist postoperativ also unter den gleichen Versuchsbedingungen im Mittel kleiner geworden. Als kompetent gilt die "Differenz₀", da wegen der prinzipiellen Proportionalität von Größe des Extrazellularraum und Eliminationsleistung der Niere der Extrazellularraum nicht mit in Rechnung gezogen werden muß.

Bei dieser "Differenz₀", die für die erste Gruppe von Patienten (einseitiger VUR) in Tabelle III aufgeführt ist, ist besonders das Vorzeichen entscheidend, wobei ein negatives Vorzeichen eine Verbesserung, ein positives Vorzeichen eine Verschlechterung des Harntransports bedeutet. Um eine evtl. manifeste Obstruktion festzustellen, ist es gestattet, das Ergebnis der Messung 3 Monate post op. von dem "Quotienten" ante op. zu subtrahieren. Hier zeigt sich in zwei Fällen ein negatives Vorzeichen, jedoch in 8 Fällen ein positives, was nach den in der Einleitung diskutierten Voraussetzungen eine Verschlechterung des Harntransports bedeutet. Dieses Ergebnis ist statistisch auffällig, d.h. die Abweichung ist kleiner als 5%. Es liegt also eine Harntransportstörung

vor, die röntgenologisch allerdings nicht zu erfassen und zweifellos sehr gering ist. Der Harn staut sich vor dieser Obstruktion in einem gegenüber dem präoperativen Zustand erweiterten "Verdünnungsraum", sodaß die Konzentration der Testsubstanz in dem Harn, der in die Blase eintritt, geringer ist als in dem aus den Sammelrohren entlassenen Harn. Durch prävesikale Retention entzieht sich ein desto größerer Teil der renal eliminierten Testsubstanz dem quantitativen Nachweis im Blasennarn, je größer der Verdünnungsraum ist.

Offensichtlich sind Beginn und Ende der Meßperiode günstig gewählt, sodaß bei meßtechnisch vorteilhaftem steilem Abfall der Testsubstanz-Plasmaspiegel einerseits die Verteilung der Testsubstanz post inj. im Extrazellularraum stattgefunden hat und Abstrom in den Extravasalraum nicht mehr mit der renalen Elimination verwechselt werden konnte (diese gründet ja nur auf der Messung des Plasmaspiegels) und andererseits sich der Ausgleich der Testsubstanz-Konzentration in dem aus der Niere eliminierten und dem in der Blase erscheinenden Harn noch nicht eingestellt hat.

Die Meßperiode zwischen 10. und 20. Minute post inj. für den Plasmaspiegel und zwischen 12. und 22. Minute post inj. für die Harnsammelperiode ist als optimal anzusehen (die Harnsammelperiode liegt 2 Minuten später als die Meßperiode für den Plasmaspiegel, da der Urin etwa diese Zeit auf seinem Weg von der Niere zur Blase benötigt.).

Unter der Voraussetzung, daß die kontralateralen oberen Harnwege in der Zeit zwischen den Messungen keiner wesentlichen Änderung unterliegen, kann durch die hier beschriebene Methode bei Patienten mit einseitiger primärer Ostiuminsuffizienz mit VUR eine Obstruktion nach Durchführung der Grégoir'schen Operation nachgewiesen werden. Diese postoperative Harntransportstörung ist jedoch so gering, daß sie röntgenologisch nicht erfaßt werden kann.

In der Gruppe 2 (Patienten mit VUR infolge beidseitiger primärer Ostiuminsuffizienz) sind 8 Patienten zusammengefaßt. Ihre "Quotienten" sind in Tabelle II aufgeführt. Addiert man jeweils die "Quotienten" und die Rangzahlen der einzelnen Versuchspersonen bzgl. der einzelnen Messungen (was ja aus den oben angeführten Gründen zulässig ist), so ergibt sich beim Vergleich der ersten (präop.) und der dritten (postop.) Messung, daß das absolute Ergebnis der ersteren größer ist, ebenso im Vergleich zur zweiten (postop.) Messung, während die Summe der Rangzahlen bei den verschiedenen Messungen annähernd gleich bleibt. Mit dem Friedmann-Test läßt sich anhand des Beobachtungsumfangs die Nullhypothese (Änderung der Ausscheidung) nicht ablehnen.

Betrachtet man sich die Rangzahlen der "Differenz₀" der Gruppe 2 (Tab. IV), so sieht man im Gegensatz zu Gruppe 1 ein recht uneinheitliches Bild, da 4 negativen 4 positive Vorzeichen gegenüberstehen; dies bedeutet also viermal eine Verbesserung und viermal eine Verschlechterung des Harntransports.

Wahrscheinlich wird eine evtl. bestehende, postoperative, sehr geringe Obstruktion durch den kontralateralen VUR "verdeckt", sodaß sie in der Messung nicht in Erscheinung tritt, da sie für die - relativ geringe Differenzen feststellende - Meßmethode nicht erfaßbar ist.

Interessant dagegen ist ein Vergleich zwischen Tab. I und V bzw. Tab. II und VI (Rangzahlen der "Quotienten" versus Rangzahlen der im Urin ausgeschiedenen Testsubstanzmenge U xV). Dabei zeigt sich in beiden Gruppen eine Parallelität.

Was die nach Grégoir'scher Antireflux-Operation mit der geschilderten Untersuchungsmethode nachgewiesene "obstruktive" Harnabflußstörung betrifft, so ist sie zweifellos äußerst gering, da mit röntgenologischen Verfahren nicht sicher verifizierbar. Von allgemeinem Interesse ist der Gesichtspunkt, daß die Beseitigung des VUR allein zur Ausheilung der Pyelonephritis führt (wie bei allen in die vorliegende Studie einbezogenen Patienten und entsprechend der Erfahrung vieler Autoren), und daß bei der chirurgischen Behandlung eine wenig ausgeprägte operativ gesetzte Obstruktion ohne Gefahr der Persistenz der Harnwegsinfektion in Kauf genommen werden kann. Erst bei stärkerer Ausprägung einer Ureterstenose ist mit Superinfektion zu rechnen.

IV Z U S A M M E N F A S S U N G

18 Patienten mit einseitigem oder beidseitigem idiopathischen VUR wurden jeweils vor und nach Antireflux-Plastik (Methode Grégoir, Kontrollen 3 - 11 Tage und 3 Monate post op.) mittels eines eigenen Clearance-Verfahrens im Hinblick auf den Flüssigkeitstransport aus den oberen Harnwegen in die Harnblase untersucht. Es zeigte sich, daß die operative Behandlung in der Mehrzahl der Fälle zu einer sehr geringgradigen Obstruktion im Operationsbereich führt.

V ANHANGSTABELLE: Originalwerte der Testsubstanz-Plasma-Konzentrationen und im Urin ausgeschiedenen Testsubstanzmengen in den verschiedenen Messungen

Pat. Nr.	Zeit (min)	1.Messung (ante op.)		2.Messung (8-11 Tage post op.)		3.Messung (3 Mon. post op.)	
		Serum mg/100ml	Subst.-Menge im Urin(mg)*	Serum mg/100ml	Subst.-Menge im Urin(mg)*	Serum mg/100ml	Subst.-Menge im Urin(mg)*

1	10	34,0	97,5	34,2	59,4	41,2	174,0
	20	26,3		21,2		26,1	
2	10	22,3	33,8	23,4	66,9	25,9	72,4
	20	20,4		13,6		14,4	
3	10	33,6	18,0	32,9	8,1	29,1	65,9
	20	24,6		22,3		21,0	
4	10	35,0	135,1	33,1	68,1	28,0	19,5
	20	26,3		17,6		20,8	
5	10	32,9	21,7	32,5	10,8	21,0	29,7
	20	17,6		20,0		6,8	
6	10	37,8	79,6	27,0	22,9	31,6	27,9
	20	25,7		19,3		21,8	
7	10	21,9	77,1	37,4	26,7	40,6	78,5
	20	13,1		17,6		23,8	
8	10	41,8	24,3	30,6	68,3	52,5	9,8
	20	33,7		23,6		22,5	
9	10	35,8	106,0	28,1	20,1	28,5	11,0
	20	26,2		15,7		21,2	
10	10	42,8	92,8	23,1	11,8	42,5	10,7
	20	23,7		20,2		15,1	
11	10	34,8	207,0	52,6	152,0	46,2	174,0
	20	30,8		33,3		35,6	
12	10	59,0	19,7	23,4	28,7	31,6	64,3
	20	43,2		13,1		8,5	
13	10	25,0	11,2	30,6	4,9	55,3	132,0
	20	20,6		20,0		31,6	
14	10	49,1	108,5	46,0	62,4	48,0	53,6
	20	32,2		36,8		29,5	
15	10	40,7	57,6	49,5	223,0	32,0	98,6
	20	25,5		29,5		26,7	
16	10	32,5	21,6	30,3	26,5	34,6	36,1
	20	25,0		28,8		27,6	
17	10	29,1	124,5	36,7	5,0	21,1	7,4
	20	23,3		32,6		16,7	
18	10	40,2	41,6	49,2	19,8	29,9	18,1
	20	26,5		27,4		21,8	

* Gemessen zwischen 10. und 20. min post injectionem

VI L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Baker, R. et al.: Relations of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients, J. Urol. (Baltimore) 95, 27-32 (1966)
- 2) Führ, J., J. Kacmiczyk und C.D. Krüttgen: Eine einfache colorimetrische Methode zur Inulinbestimmung für Nieren-Clearance-Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern, Klin. Wschr. 33, 729-730 (1955)
- 3) Gibson, H.M.: Ureteral reflux in the normal child, J.Urol. (Baltimore) 62, 40-43 (1949)
- 4) Grégoir, W. et G. von Regemorter: Le reflux vésico-urétéral congénital, Urol. int. (Basel) 18, 122-136 (1964)
- 5) Jannoccone, G. and P.E. Pazironi: Ureteral reflux in normal infants, Act. radiol. (Stockh.) 44, 451-456 (1955)
- 6) Jones, B.W. and J.W. Headstream: Vesicoureteral reflux in children, J.Urol. (Baltimore) 80, 80-83 (1958)
- 7) Koller, S.: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 4. Aufl., Darmstadt 1969
- 8) Leadbetter, G.W., J.H. Duxbury and J.R. Dreyfus: Absence of vesico-ureteral reflux in normal adult males, J. Urol. (Baltimore) 84, 69-70 (1960)
- 9) Lich, R. et al.: The ureterovesical junction of the newborn, J. Urol. (Baltimore) 92, 436-438 (1964)
- 10) Lobenstein, D. und H.G. Wiegmann: Die Bedeutung des vesikoureteralen Refluxes als Ursache der therapieresistenten Pyelonephritis im Kindesalter und seine operative Beseitigung durch die Grégoir-Plastik, Urologe 6, 285-290 (1967)

- 11) Malvin, R.L., L.P. Sullivan and W.S. Wilde:
Localisation of nephron transport by
stop-flow analysis
Physiologist 1, 58-65 (1957)
- 12) Mc. Govern, J.H., V.F. Marshall and A.J. Paquin:
Vesicoureteral regurgitation in children,
J.Urol. (Baltimore) 83, 122-149 (1960)
- 13) Mertz, D.P.: Die extrazelluläre Flüssigkeit,
Biochemie und Klinik, Stuttgart 1962
- 14) Middleton, R.C.: Unpublished data presented at
the N.Y. Acad. Med., April 8, 1959,
zitiert nach Mc. Govern
- 15) Paquin, A.J.: Ureterovesical anastomosis: the
description and evaluation technique, J.Urol.
(Baltimore) 82, 573-583 (1959)
- 16) Richards, A.N., B.B. Westfall and P.A. Bott:
Renal excretion of inuline, creatinine and
xylose in normal dogs, Proc. exp. Biol.
(N.Y.) 32, 73-79 (1934)
- 17) Sakai, T., E.P. Leumann and M.A. Holliday:
Single injection-clearance in children,
Pediatrics 44, 905-911 (1969)
- 18) Smith, H.W.: The renal clearances of substituted
hippuric acid derivatives and other aromatic
acids in dog and man, J.Clin.Invest. 24, 388-404
(1945)
- 19) Wulff, H.D., R. Hohenfellner und E. Straub:
Die Behandlung des einfachen vesiko-ureteralen
Refluxes im Kindesalter mit der Operation nach
Grègoir, Z. Kinderchir. 10, 239-248 (1971)
- 20) Young, H.H.: The use of hydraulic pressure in
genitourinary practice with special reference
to contracture of the bladder, Maryland Med.
J. (Baltimore) 38, 45-49 (1897)

VII D A N K S A G U N G

Herzlichen Dank meinem Doktor-Vater, Professor Dr. E. Straub für die Überlassung des Themas und die jederzeit bereitwillige Hilfe.

Vielen Dank auch Herrn Professor Dr. J. Berger für seine Hilfe in der Statistik.

Für ihre Unterstützung von der urologischen Seite her vielen Dank an Professor Dr. R. Hohenfellner und Professor Dr. H.D. Wulff.

Ganz besonderen Dank aber schulde ich meinen kleinen Patienten, die diese Studie ermöglichten.

VIII LEBENS LAUF

Am 8.11.1948 wurde ich, Helmut Wilhelm Weber, als Sohn des Schuhmachermeisters Karl Anton Weber und Barbara Weber, geb. Nickolay in Bassenheim bei Koblenz geboren. Ostern 1955 wurde ich in die kath. Volksschule in Koblenz-Rübenach eingeschult. Ostern 1959 wechselte ich in die Sexta des Staatl. Görresgymnasiums in Koblenz über und legte am 10.6.1968 mein Abitur ab. Am 18.10.1968 wurde ich an der Joh.-Gutenberg-Universität in Mainz in die Medizinische Fakultät immatrikuliert und bestand am 2.10.1969 das Vorphysikum und am 25.3.1971 das Physikum. Zur Zeit bin ich im 5. klinischen Semester und beabsichtige im Sommer-Semester 1974 das Medizinische Staatsexamen abzulegen.

Mainz, den 30.6.1973

